

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.053.028

②1 N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

70.23577

①3 DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- ②2 Date de dépôt..... 25 juin 1970, à 15 h 3 mn.
④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 15 du 16-4-1971.
- ⑤1 Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 d 5/00, 27/00, 63/00.
- ⑦1 Déposant : MERCK & CO., INC. Constituée selon les lois de l'État du New Jersey,
USA, résidant aux États-Unis d'Amérique.
- ⑦4 Mandataire : Regimbeau, Corre & Paillet.
- ⑤4 Acides carboxyliques tricycliques et procédés pour leur préparation.

⑦2 Invention de :

- ③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique
le 25 juin 1969, n. 836.603 et le 20 avril 1970, n. 30.364 aux noms de Gordon
Lyn Walford, Tsung-Ying Shen, Bruce Edward Witzel et William Vance Ruyle.

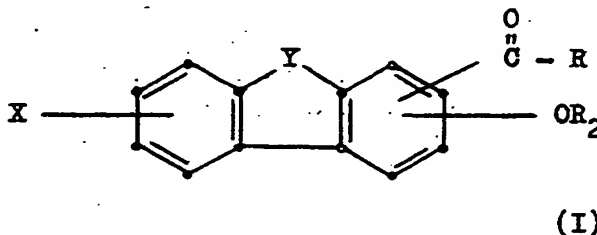
BEST AVAILABLE COPY

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

Le développement des composés anti-inflammatoires au cours des vingt dernières années a entraîné l'apparition d'un grand nombre de médicaments nouveaux. La plupart d'entre eux étaient des stéroïdes de la série du prégnane oxygéné en 11. Ces composés, bien qu'ils soient très efficaces, présentent l'inconvénient d'entraîner de nombreux effets secondaires. Il existe sur le marché un besoin concernant des composés également efficaces d'une structure bien plus simple et ayant moins d'effets secondaires.

D'une façon générale, la présente invention concerne des composés nouveaux qui sont des acides carboxyliques tricycliques substitués et des procédés pour les préparer. Ces composés sont utiles en ce qu'ils ont une activité anti-inflammatoire et qu'ils sont efficaces pour la prévention et l'inhibition de la formation d'œdèmes et de tissus granulomateux. De plus, certains d'entre eux ont un degré utile d'activité antipyrétique, analgésique, diurétique, antifibrinolytique et hypoglycémique.

Plus particulièrement, l'invention concerne des acides carboxyliques tricycliques substitués et leurs esters, amides, anhydrides et sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables. Plus précisément encore, elle a pour objet des composés de formule générale :



dans laquelle :

R est un groupe hydroxy, amino, alcoxy inférieur (comme méthoxy, éthoxy, butoxy, pentoxy, etc), (alcoyl inférieur)amino (méthylamino, propylamino, pentylamino, etc), di(alcoyl inférieur) amino (diméthylamino, dibutylamino, propylpentylamino, etc), di(alcoyl inférieur)aminoalcoxy inférieur, hydroxyalcoxy inférieur (3-hydroxypropoxy, 2-hydroxypropoxy, 4-hydroxybutoxy, etc), polyhydroxyalcoxy inférieur (2,3-dihydroxypropoxy, 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyloxy, etc), (alcoxy inférieur)alcoxy

inférieur (éthoxy), arylalcoxy inférieur (benzyloxy, phénéthoxy, etc), phénoxy, phénoxy substitué [comme (alcoxy inférieur)phénoxy, di(alcoyl inférieur)aminophénoxy ou (alcoyl inférieur)aminophénoxy], carboxy ou carboalcoxy inférieur, (alcanoyl inférieur)aminoalcoxy inférieur, hydrazino, hydroxylamino, N-morpholino, N-(4-alcoyl inférieur)pipéridino, N-(4-hydroxyalcoyl inférieur)-pipéridino ou hydroxy (alcoyl inférieur)amino ;

10 R_2 est de l'hydrogène, un radical acyle (de préférence acyle inférieur comme formyle, acétyl, propionyle, butyryl, etc), alcoyle (de préférence alcoyle inférieur comme méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle, etc) ou alcoxycarbonyl [de préférence (alcoxy inférieur)carbonyl comme méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, etc] ;

15 X est un halogène (comme le chlore, le brome, le fluor ou l'iode, de préférence le fluor ou le chlore), un radical alcoyle (de préférence alcoyle inférieur comme méthyle, éthyle, propyle, etc), halogénoalcoyle [de préférence halogénoalcoyle inférieur comme chlorométhyle, trifluorométhyle, etc], alcoxy (de préférence alcoxy inférieur comme méthoxy, éthoxy, isopropoxy, butoxy, etc), hydroxy, amino, di(alcoyle inférieur)-amino (de préférence diméthylamino, dibutylamino, propylpentylamino, etc), acylamino [de préférence (acyl inférieur)amino comme formylamino, acétylamino, propionylamino, butyrylamino, etc], mercapto, alcoyl-
20 mercapto [de préférence (alcoyl inférieur)mercapto comme méthylmercapto, éthylmercapto, etc], alcoylsulfinyle [de préférence (alcoyl inférieur)sulfinyle comme méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, butylsulfinyle, etc], alcoylsulfonyle [de préférence (alcoyl inférieur)sulfonyle comme méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, butylsulfonyle, etc], sulfonamido, aminoalcoyle (de préférence
25 aminoalcoyle inférieur comme aminométhyle, aminoéthyle, etc), alcoylamino-alcoyle [de préférence (alcoyl inférieur)aminoalcoyle inférieur comme méthylaminométhyle, éthylaminoéthyle, etc], hydroxyalcoyle (de préférence hydroxyalcoyle inférieur comme hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, etc],
30 alcoxy alcoyle [de préférence (alcoxy inférieur)alcoyle inférieur comme méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, éthoxypropyle, etc], mercapalcoyle (de préférence mercaptoalcoyle inférieur comme mercaptométhyle, mercaptoéthyle, etc), alcoyl-

mercaptoalcoyle [$\bar{\text{L}}$ de préférence (alcoyl inférieur) mercapto-
alcoyle inférieur comme méthylmercaptométhyle, éthylmercapto-
éthyle, éthylmercaptopropyle, etc.] , cyano, carboxy, carboal-
coxy (carbométhoxy, carboéthoxy, etc), carbamyle, aryle (comme
5 phényle, tolyle, xylle, etc), aralcoyle (comme benzyle, phéné-
thyle, etc), aralcoxy ou aryle ; et

Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle, amino ou al-
coylamino ;

avec la condition que le groupe OR_2 et le groupe $\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{R}$ se
10 trouvent en position ortho l'un par rapport à l'autre.

Des composés représentatifs de la présente invention
sont les suivants :

acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique
acide 7-chloro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylique
15 acide 8-fluoro-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique
acide 6-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique
acide 7-méthoxy-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique
acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique
acide 7-diméthylamino-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique
20 acide 7-trifluorométhyl-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique
acide 8-fluoro-2-hydroxybenzothiophène-3-carboxylique
acide 8-fluoro-2-hydroxydibenzofuran-3-carboxylique et
5,5-dioxyde de l'acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzothiophène -
2-carboxylique

25 La présente invention concerne aussi un procédé pour
traiter l'inflammation chez des patients (animaux ou humains) en
utilisant un composé répondant à la formule I, en particulier un
composé spécialement préféré, comme ingrédient actif.

Les composés de la présente invention peuvent être uti-
30 lisés pour traiter l'inflammation en réduisant l'inflammation et
en soulageant la douleur dans des maladies comme le rhumatisme
articulaire chronique, l'ostéo-arthrite, la goutte, l'arthrite
infectieuse et la fièvre rhumatismale.

Les composés répondant à la formule I ont aussi une acti-
35 vité antipyrétique, analgésique, diurétique, antifibrinolyrique
et hypoglycémique et ils sont administrés et utilisés de la même
manière et dans les mêmes plages de dosage que s'ils étaient uti-
lisés pour traiter l'inflammation comme expliqué plus loin.

Le traitement de l'inflammation selon le procédé de la présente invention est effectué en administrant aux patients par voie orale, rectale, parentérale ou topique une composition d'un composé répondant à la formule I, en particulier les composés
5 spécialement préférés, dans un véhicule non toxique pharmaceutiquement acceptable, de préférence sous la forme de comprimés ou de capsules.

Le véhicule pharmaceutique non toxique peut être, par exemple, une matière solide ou un liquide. Des exemples de véhicules solides sont le lactose, l'amidon de maïs, la gélatine, le talc, le "stérotix", l'acide stéarique, le stéarate de magnésium, la "terre alba", le sucrose, la gélose, la pectine, le "cab-o-sil" et la gomme arabique. Des exemples de véhicules liquides sont l'huile d'arachide, l'huile d'olive, l'huile de sésame et l'eau.
10 De même, le véhicule ou diluant peut comprendre une matière retardatrice comme le monostéarate de glycéryle ou le distéarate de glycéryle seuls ou avec une cire.

Plusieurs formes pharmaceutiques des compositions thérapeutiquement utiles peuvent être utilisées. Par exemple, si on utilise un véhicule solide, les compositions peuvent être sous la forme de comprimés, de capsules ou gélules, de poudres, de pastilles ou tablettes à sucer, préparés par des techniques pharmaceutiques normales. Si on utilise un véhicule liquide, la préparation peut être sous la forme d'une capsule en gélatine molle,
20 d'un sirop ou d'une suspension liquide. Des suppositoires pour administration rectale et des gels pour administration topique peuvent être préparés par des méthodes classiques.

Les composés actifs répondant à la formule I et des compositions de la présente invention sont administrés en quantité suffisante pour traiter l'inflammation, c'est-à-dire pour réduire l'inflammation. Avantageusement, la composition contiendra l'ingrédient actif, c'est-à-dire les composés répondant à la formule I à raison de 1 à 100 mg environ par kg de poids du corps et par jour (50 mg à 7 g par patient et par jour), de préférence à raison
30 de 2 à 50 mg environ par kg de poids du corps et par jour (100 mg à 3 g par patient et par jour).

Le procédé de traitement de la présente invention comprend l'administration à un patient (animal ou humain) d'un

- composé répondant à la formule I, en particulier d'un composé spécialement préféré en mélange avec un véhicule pharmaceutique non toxique comme ceux mentionnés à titre d'exemples ci-dessus. Les composés répondant à la formule I et en particulier les composés spécialement préférés seront présents à raison de 1 à 100 mg par kg de poids du corps et par jour, de préférence à raison de 2 à 50 mg environ par kg de poids du corps et par jour et spécialement à raison de 4 à 20 mg par kg de poids du corps et par jour. L'effet anti-inflammatoire le plus rapide et le plus efficace est obtenu par administration orale d'une dose journalière comprise entre 4 et 20 mg environ par kg et par jour. Il y a lieu de comprendre, toutefois, que bien que l'on ait indiqué des plages préférées de dosage, les doses pour un patient particulier quelconque dépendront de l'activité du composé particulier utilisé. Egalement, de nombreux autres facteurs qui modifient les actions des médicaments seront pris en considération par les praticiens par exemple l'âge, le poids, le sexe, le régime alimentaire, la durée de l'administration, la voie d'administration, la vitesse d'élimination, les médicaments combinés, les sensibilités de réaction et la gravité de la maladie particulière.

- On peut préparer les composés acides de la présente invention en carboxylant l'hydroxydibenzofuranne, l'hydroxydibenzothiophène ou l'hydroxycarbazole substitués de façon appropriée. Ceci peut s'effectuer en chauffant le composé substitué de façon appropriée mentionné ci-dessus sous pression avec de l'anhydride carbonique gazeux. Le produit peut être ensuite isolé du mélange de réaction par des méthodes en elles-mêmes connues. La température à laquelle la réaction de carboxylation peut avoir lieu est comprise entre 50°C et 300°C. La réaction peut aussi avoir lieu sous des pressions allant de la pression atmosphérique à une pression élevée. De préférence, toutefois, elle a lieu à 200°C et sous une pression d'environ 112,5 kg/cm².

- On peut préparer les hydroxydibenzofurannes et hydroxydibenzothiophènes substitués en réduisant les nitrodibenzofurannes ou nitrodibenzothiophènes substitués de façon appropriée pour former les aminodibenzofurannes et aminodibenzothiophènes correspondants et en faisant réagir ensuite les aminodibenzofurannes et aminodibenzothiophènes avec un nitrite de métal alcalin en présence

d'un acide fort.

Les hydroxydibenzofurannes et hydroxydibenzothiophènes ainsi préparés sont ensuite transformés pour donner les acides carboxyliques correspondants comme décrit ci-dessus.

- 5 On peut préparer les hydroxycarbazoles en formant la 2-(2-nitrophényl)benzoquinone substituée de façon appropriée. A cet effet, on peut traiter la nitro-aniline substituée de façon appropriée par un nitrite de métal alcalin dans un milieu acide et faire réagir la solution résultante avec la benzoquinone en
- 10 présence d'un bicarbonate de métal alcalin.

La benzoquinone résultante est ensuite réduite et cyclisée pour former l'hydroxycarbazole substitué de façon appropriée, qui est ensuite carboxylé pour donner l'acide carboxylique correspondant comme décrit ci-dessus.

- 15 Les composés de la présente invention dans lesquels R est un groupe tel qu'un ester soit le composé final (c'est-à-dire que R est un groupe alcoxy) sont préparés par une méthode quelconque d'estérification utilisant un agent d'estérification contenant le groupe R approprié. Par exemple, les composés acides
- 20 carboxyliques de la présente invention peuvent être mis à réagir avec l'alcanol inférieur approprié (de préférence le méthanol) à des températures élevées en présence d'un acide fort comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide p-toluènesulfonique et les acides du même genre pour former l'ester désiré.

- 25 Les composés de la présente invention dans lesquels R est un groupe tel qu'un amide soit le composé final (c'est-à-dire que R est un groupe amino ou amino substitué) peuvent être préparés par une réaction appropriée quelconque d'amidation. Par exemple, le composé acide carboxylique (de préférence l'ester de méthyle
- 30 ou d'éthyle) peut être mis à réagir avec l'ammoniac, l'hydroxyde d'ammonium ou un composé aminé, à une température appropriée quelconque (de la température ambiante à la température de reflux). Quand on désire la groupe amino, il est préférable qu'on conduise la réaction avec l'ammoniac dans une bombe à des températures au-
- 35 dessus de 100°C pour former le composé R (amino) désiré. De préférence, quand on désire un amide qui dérive d'un amino-acide, on suit la séquence suivante de réactions : Le composé acide carboxylique final est mis à réagir avec le chlorocarbonate d'isobutyle

BAD ORIGINAL

pour former l'anhydride mixte. Ce composé à son tour est mis à réagir avec l'ester d'acide aminé désiré et ensuite hydrolysé pour former l'amide désiré.

- Les sels des composés acides finals de la présente invention peuvent être préparés par l'une quelconque des méthodes bien connues de métathèses. Par exemple, le composé acide carboxylique peut être mis à réagir avec une base minérale comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde d'ammonium, l'hydroxyde de baryum et les bases du même genre. L'anhydride de la présente invention peut être préparé par l'une quelconque des méthodes en elles-mêmes bien connues.

Les exemples non limitatifs suivants montreront bien comment la présente invention peut être mise en oeuvre.

Exemple 1

15 7-fluoro-3-nitrodibenzofuranne

- A une solution glacée de 7-amino-3-nitrodibenzofuranne (22,8 g, 0,10 mole) dans une solution aqueuse à 40 % d'acide fluoborique (35 cm³), on ajoute du nitrite de sodium (6,9 g, 0,10 mole), la matière solide étant ajoutée lentement par petites portions tandis qu'on agite énergiquement et qu'on continue à refroidir à la glace. Après un court laps de temps, le fluoborate de diazonium est recueilli par filtration et lavé à l'aide d'une petite quantité d'acide fluoborique, puis à l'alcool et à l'éther.

- Le fluoborate de diazonium est mis en suspension dans de l'éther de pétrole bouillant à haute température et on chauffe doucement la suspension jusqu'à ce que la décomposition soit complète. Le mélange est ensuite évaporé sous vide et le résidu est cristallisé à partir d'alcool pour donner le 7-fluoro-3-nitrodibenzofuranne.

- Quand on utilise le 7-amino-2-nitrodibenzofuranne et le 8-amino-2-nitrodibenzofuranne à la place du 7-amino-3-nitrodibenzofuranne dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 7-fluoro-2-nitrodibenzofuranne et le 8-fluoro-2-nitrodibenzofuranne, respectivement.

Exemple 2

35 7-fluoro-3-dibenzofuranamine

- Un mélange de 7-fluoro-3-nitrodibenzofuranne (0,04 mole), de dihydrate de chlorure stanneux (0,18 mole), d'acide chlorhydrique concentré (40 cm³) et d'éthanol (20 cm³) est chauffé au

reflux tandis qu'on agite pendant 1 heure.

Le mélange est ensuite refroidi énergiquement, le chlorhydrate d'amine est recueilli par filtration et lavé à l'aide d'une petite quantité d'éthanol aqueux, froid. La 7-fluoro-3-dibenzofuranamine libre est libérée par neutralisation à l'aide d'hydroxyde d'ammonium aqueux. L'amine est recueillie par filtration et soigneusement lavée à l'eau.

Quand on utilise l'acide 2-nitrodibenzofuran-7-carboxylique, le 7-fluoro-2-nitrodibenzofuranne, le 8-bromo-2-nitrodibenzofuranne, le 8-fluoro-2-nitrodibenzofuranne, le 6-bromo-3-nitrodibenzofuranne, le 6-chloro-3-nitrodibenzofuranne, le 7-bromo-3-nitrodibenzofuranne, le 7-chloro-3-nitrodibenzofuranne et l'acide 3-nitrodibenzofuran-9-carboxylique à la place du 7-fluoro-3-nitrodibenzofuranne dans l'exemple ci-dessus, on obtient les 2- et 3-dibenzofuranamines substituées de façon correspondante, respectivement.

Exemple 3

7-fluoro-3-dibenzofuranol

A une solution glacée agitée de 7-fluoro-3-dibenzofuranamine (0,010 mole) dans l'acide acétique (20 cm³) et l'eau (60 cm³) on ajoute successivement de l'acide sulfurique concentré (2 cm³) et une solution de nitrite de sodium (0,015 mole) dans l'eau (10 cm³). On laisse réchauffer le mélange à la température ambiante et ensuite il est chauffé progressivement à 80°C et maintenu à cette température jusqu'à cessation du dégagement d'azote.

Le mélange est refroidi énergiquement et le 7-fluoro-3-dibenzofuranol est recueilli par filtration, bien lavé à l'eau froide et recristallisé à partir d'alcool aqueux.

Quand on utilise l'acide 2-dibenzofuranamine-6-carboxylique, la 6-méthoxy-2-dibenzofuranamine, l'acide 2-dibenzo-8-carboxylique, la 8-nitro-2-dibenzofuranamine ou l'une quelconque des 2-dibenzofuranamines substituées de l'Exemple 2 à la place de la 7-fluoro-3-dibenzofuranamine dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 2-dibenzofuranol substitué correspondant.

Quand on utilise l'acide 3-dibenzofuranamide-6-carboxylique, la 6-méthoxy-3-dibenzofuranamine, l'acide 3-dibenzofuranamine-7-carboxylique, la 7-nitro-3-dibenzofuranamine, la 8-bromo-3-dibenzofuranamine, l'acide 3-dibenzofuranamine-8-carboxylique,

la 8-méthoxy-3-dibenzofuranamine, la 8-nitro-3-dibenzofuranamine ou l'une quelconque des 3-dibenzofuranamines substituées de l'Exemple 2 à la place de la 7-fluoro-3-dibenzofuranamine dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 3-dibenzofuranol substitué

5 correspondant.

Exemple 4

Acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique

On dissout du 7-fluoro-3-dibenzofuranol (0,05 mole) dans une solution d'hydroxyde de potassium (0,05 mole) dans l'eau
10 (7,5 cm³) et l'éthanol (18 cm³) ; la solution est ensuite évaporée à sec sous vide.

Le sel de potassium soigneusement séché est mélangé avec du carbonate de potassium anhydre (27 g) et le mélange est chauffé pendant 10 heures à 170°C avec de l'anhydride carbonique sec sous
15 une pression de 50 atmosphères.

Le mélange est repris dans l'eau et la solution résultante est acidifiée à l'acide chlorhydrique et refroidi énergiquement. L'acide 7-fluoro-3-hydroxybenzofuran-2-carboxylique est recueilli par filtration, bien lavé à l'eau froide et recristallisé
20 à partir d'alcool aqueux.

Quand on utilise le 6-amino-2-dibenzofuranol, le 6-chloro-2-dibenzofuranol, le 6-méthyl-2-dibenzofuranol, le 6,7-diméthyl-2-dibenzofuranol, le 7-amino-2-dibenzofuranol, le 7-chloro-2-dibenzofuranol, le 7-méthoxy-2-dibenzofuranol, le 7-méthyl-2-
25 dibenzofuranol, le 7-phényl-2-dibenzofuranol, le 7,8-dichloro-2-dibenzofuranol, le 7,8-diméthyl-2-dibenzofuranol, le 7,9-diméthyl-2-dibenzofuranol, le 8-amino-2-dibenzofuranol, le 8-amino-1-méthyl-2-dibenzofuranol, le 8-chloro-2-dibenzofuranol, le 8-méthoxy-2-dibenzofuranol, le 8-méthyl-2-dibenzofuranol, l'acide 2-dibenzo-
30 furanol-9-carboxylique, le 9-chloro-2-dibenzofuranol, le 9-méthoxy-2-dibenzofuranol, le 9-méthyl-2-dibenzofuranol, le 1-méthyl-2-dibenzofuranol ou l'un quelconque des 2-dibenzofuranols substitués de l'Exemple 3 à la place du 7-fluoro-3-dibenzofuranol dans l'exemple ci-dessus, on obtient l'acide 2-hydroxydibenzofuran-3-carboxy-
35 lique substitué correspondant.

Quand on utilise le 8-chloro-3-dibenzofuranol ou l'un quelconque des 3-dibenzofuranols substitués de l'Exemple 3 à la place du 7-fluoro-3-dibenzofuranol dans l'exemple ci-dessus, on

obtient l'acide 8-chloro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique ou l'acide 3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique substitué correspondant, respectivement.

Exemple 5

5 Sulfure de 2-amino-4'-fluoro-4-nitrodiphényle

Un mélange de 2-chloro-5-nitroaniline (10,4 g, 0,066 mole), de p-fluorothiophénol (7,7 g, 0,06 mole), d'hydroxyde de potassium (3,7 g, 0,066 mole) et d'éthanol à 95 % (125 cm³) est chauffé au reflux pendant 1 heure.

10 Après refroidissement énergique du mélange de réaction, le sulfure de 2-amino-4'-fluoro-4-nitrodiphényle est recueilli par filtration et lavé à l'aide d'éthanol à 95 % froid. Il est purifié encore par recristallisation à partir d'alcool.

Quand on utilise le p-chlorothiophénol, le p-méthoxybenzénethiol, le p-thiocrésol ou l'alpha, alpha, alpha-trifluoro-p-toluénethiol à la place du p-fluorothiophénol dans l'exemple ci-dessus, on obtient le sulfure de 4'-chloro-, 4'-méthoxy-, 4'-méthyl- ou 4'-trifluorométhyl-2-amino-4-nitrodiphényle, respectivement.

20 Quand on utilise la 2-chloro-4-nitroaniline à la place de la 2-chloro-5-nitroaniline dans l'exemple ci-dessus, on obtient le sulfure de 2-amino-4'-fluoro-5-nitrodiphényle.

Quand on utilise la 2-chloro-4-nitroaniline dans l'exemple ci-dessus en même temps que le p-bromothiophénol, le p-chlorothiophénol, le p-méthoxybenzénethiol, le p-thiocrésol ou l'alpha, alpha, alpha-trifluoro-p-toluénethiol à la place du p-fluorothiophénol, on obtient le sulfure de 4'-bromo-, 4'-chloro-, 4'-méthoxy-, 4'-méthyl- ou 4'-trifluorométhyl-2-amino-5-nitrodiphényle, respectivement.

30 Exemple 6

8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène

Le sulfure de 2-amino-4'-fluoro-4-nitrodiphényle (14,5 g) est transformé en son sel chlorhydrate par dissolution dans le benzène et saturation de la solution en acide chlorhydrique sec.

35 Après avoir été recueilli par filtration et séché, le sel (16,2 g, 0,054 mole) est mis en suspension dans l'acide acétique glacial (150 cm³) et traité à 15-18°C par le nitrite de butyle (6,3 cm³). La solution résultante est refroidie à 10°C

BAD ORIGINAL

environ et diluée à l'aide d'acide acétique aqueux à 50 % froid (au-dessous de 15°C) (600 cm³). La solution est ensuite maintenue à 10-15°C tandis qu'on ajoute lentement de la poudre de cuivre (20 g). Quand l'addition est complète, le mélange réactionnel
5 est maintenu à 10-15°C pendant 15 minutes supplémentaires, puis il est chauffé à 40°C et maintenu à cette température pendant 15 minutes.

Les matières solides précipitées sont recueillies par filtration, lavées successivement à l'aide d'une solution aqueuse
10 diluée d'hydroxyde de sodium et à l'eau et séchées. La matière solide sèche est traitée par extraction au benzène chaud, la solution est filtrée pour élimination du cuivre, traitée au charbon décolorant, refiltrée et évaporée jusqu'au début de cristallisation. Après refroidissement énergique, le 8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène est recueilli par filtration et lavé à l'aide d'un peu de
15 benzène.

Quand les sulfures de 2-amino-4-nitrodiphényle substitués en 4' de l'Exemple 5 sont utilisés à la place du sulfure de 2-amino-4'-fluoro-4-nitrodiphényle dans l'exemple ci-dessus, on
20 obtient les 2-nitrodibenzothiophènes substitués en 8 correspondants :

Quand les sulfures de 2-amino-5-nitrodiphényle substitués en 4' de l'Exemple 5 sont utilisés à la place du sulfure de 2-amino-4'-fluoro-4-nitrodiphényle dans l'exemple ci-dessus, on
25 obtient les 3-nitrodibenzothiophènes substitués en 8 correspondants.

Exemple 7

7-fluoro-3-nitrodibenzothiophène

Le 7-amino-3-nitrodibenzothiophène est diazoté dans
30 l'acide fluoborique aqueux et le fluoborate de diazonium résultant est décomposé thermiquement selon le mode opératoire de l'Exemple 1 ; on obtient le 7-fluoro-3-nitrodibenzothiophène.

Quand on utilise le 8-amino-2-nitrodibenzothiophène à la place du 7-amino-3-nitrodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène.
35

Exemple 8

7-iodo-3-nitrodibenzothiophène

On dissout du nitrite de sodium (1,6 g, 0,03 mole) dans

de l'acide sulfurique concentré (16 cm³) et la solution est chauffée progressivement à 70°C. La solution d'acide nitrosylsulfurique ainsi formée est refroidie à 15°C environ dans un bain de glace et on y ajoute lentement, en agitant énergiquement, une solution de
5 7-amino-3-nitrodibenzothiophène (4,9 g, 0,02 mole) dans l'acide acétique glacial (50 cm³). Quand l'addition est complète, on agite le mélange à 10-15°C pendant 15 minutes encore, et ensuite on l'ajoute rapidement à une solution glacée d'iodure de potassium (5,0 g, 0,03 mole) dans de l'acide sulfurique dilué. Le mélange
10 est chauffé à l'ébullition pour décomposition du complexe, dilué dans l'eau et refroidi énergiquement. Le 7-iodo-3-nitrodibenzothiophène est recueilli par filtration et purifié par recristallisation à partir d'acide acétique.

Quand on utilise le 8-amino-2-nitrodibenzothiophène à
15 la place du 7-amino-3-nitrodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 8-iodo-2-nitrodibenzothiophène.

Quand on utilise une solution de bromure cuivreux dans l'acide bromhydrique à la place d'une solution d'iodure de potassium dans l'acide sulfurique dilué dans l'exemple ci-dessus, on
20 obtient le 7-bromo-3-nitrodibenzothiophène.

Quand le 7-amino-3-nitrodibenzothiophène est diazoté dans l'acide chlorhydrique au lieu de l'acide sulfurique et qu'on utilise une solution de chlorure cuivreux dans l'acide chlorhydrique à la place d'une solution d'iodure de potassium dans l'acide
25 sulfurique dilué, on obtient le 7-chloro-3-nitrodibenzothiophène.

Exemple 9

8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène-5,5-dioxyde

Un mélange de 8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène (14,3 g, 0,050 mole) et d'acide acétique glacial (200 cm³) est traité len-
30 tement à l'aide d'eau oxygénée à 30 % (30 cm³, environ 0,35 mole), l'addition étant effectuée goutte à goutte et tandis qu'on agite. Le mélange est ensuite chauffé graduellement à la température de reflux et chauffé au reflux pendant 1 heure.

Après refroidissement complet, le 8-fluoro-2-nitrodiben-
35 zothiophène-5,5-dioxyde est recueilli par filtration et bien lavé à l'eau froide.

Quand les 2- et 3-nitrodibenzothiophènes des Exemples 6, 7 et 8 sont utilisés à la place du 8-fluoro-2-nitrodibenzothio-

phène dans l'exemple ci-dessus, on obtient les 2- et 3-nitrodibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués correspondants.

On peut utiliser le dichromate de potassium à la place de l'eau oxygénée comme oxydant approprié pour la préparation de
5 dibenzothiophène-5,5-dioxydes à partir des dibenzothiophènes correspondants.

Exemple 10

2-amino-8-fluorodibenzothiophène

Un mélange de 8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène (0,04
10 mole), de dihydrate de chlorure stanneux (0,18 mole), d'acide chlorhydrique concentré (40 cm³) et d'éthanol (20 cm³) est chauffé au reflux tandis qu'on agite pendant 1 heure.

Le mélange est ensuite refroidi énergiquement, le chlorhydrate d'amine est recueilli par filtration et lavé à l'aide
15 d'une petite quantité d'éthanol aqueux froid. Le 2-amino-8-fluorodibenzothiophène libre est libéré par neutralisation à l'hydroxyde d'ammonium aqueux. L'amine est recueillie par filtration et soigneusement lavée à l'eau.

Quand on utilise les 2- et 3-nitrodibenzothiophènes
20 substitués des Exemples 6, 7 et 8 à la place du 8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient les 2- et 3-aminodibenzothiophènes substitués correspondants.

La réduction des nitrodibenzothiophènes peut être effectuée aussi par hydrogénation catalytique dans l'éthanol en utilisant le nickel Raney, à l'aide d'un mélange de limaille de fer, de
25 chlorure ferrique et d'eau ou à l'aide de zinc et d'une solution alcoolique d'ammoniac.

Quand on utilise les 2- et 3-nitrodibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués de l'Exemple 9 à la place du 8-fluoro-2-nitrodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient les 2- et
30 3-aminodibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués correspondants.

Les autres méthodes de réduction applicables aux nitrodibenzothiophènes ne sont pas utiles pour la réduction des nitrodibenzothiophène-5,5-dioxydes.

35 Exemple 11

8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène

A une solution glacée agitée de 2-amino-8-fluorodibenzothiophène (0,010 mole) dans de l'acide acétique (20 cm³) et de

l'eau (60 cm³), on ajoute successivement de l'acide sulfurique concentré (2 cm³) et une solution de nitrite de sodium (0,015 mole) dans l'eau (10 cm³). On laisse réchauffer le mélange à la température ambiante et ensuite il est chauffé progressivement à 80°C et maintenu à cette température jusqu'à cessation du dégagement d'azote.

On refroidit énergiquement le mélange et le 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène est recueilli par filtration, bien lavé à l'eau froide et recristallisé à partir d'alcool aqueux.

10 Quand on utilise le 8-bromo-, 8-éthoxy- ou 8-nitro-2-aminodibenzothiophène ou l'un quelconque des 2-aminodibenzothiophènes substitués de l'Exemple 10 à la place du 2-amino-8-fluorodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 8-bromo-, 8-éthoxy-, 8-nitro- ou le 2-hydroxy-dibenzothiophène substitué
15 correspondant, respectivement.

 Quand on utilise le 7-nitro-3-aminodibenzothiophène ou l'un quelconque des 3-aminodibenzothiophènes substitués de l'Exemple 10 à la place du 2-amino-8-fluorodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 7-nitro- ou le 3-hydroxydibenzothiophène
20 substitué correspondant, respectivement.

 Quand on utilise le 8-éthoxy- ou 8-nitro-2-aminodibenzothiophène-5,5-dioxyde ou l'un quelconque des 2-amino-dibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués de l'Exemple 10 à la place du 2-amino-8-fluorodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient
25 le 8-éthoxy-, 8-nitro-, ou le 2-hydroxydibenzothiophène-5,5-dioxyde substitué correspondant, respectivement.

 Quand on utilise le 8-bromo- ou le 7-nitro-3-amino-dibenzothiophène-5,5-dioxyde ou l'un quelconque des 3-amino-dibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués de l'Exemple 10 à la place du
30 2-amino-8-fluorodibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient le 8-bromo-, le 7-nitro- ou le 3-hydroxydibenzothiophène-5,5-dioxyde substitué correspondant, respectivement.

Exemple 12

Acide 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylique

35 On dissout du 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène (0,05 mole) dans une solution d'hydroxyde de potassium (0,05 mole) dans de l'eau (7,5 cm³) et de l'éthanol (18 cm³) ; la solution est ensuite évaporée à sec sous vide.

Le sel de potassium soigneusement séché est mélangé intimement avec du carbonate de potassium anhydre (27 g) et le mélange est chauffé pendant 10 heures à 170°C avec de l'anhydride carbonique sec sous une pression de 50 atmosphères.

5 Le mélange est repris dans l'eau (750 cm³) et la solution résultante est acidifiée à l'acide chlorhydrique et refroidie énergiquement. L'acide 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylique est recueilli par filtration, bien lavé à l'eau froide et recristallisé à partir d'alcool aqueux.

10 Quand les 2-hydroxydibenzothiophènes substitués et les 2-hydroxydibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués de l'Exemple 11 sont utilisés à la place du 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient les acides 2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxyliques et 5,5-dioxydes d'acides 2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxyliques substitués correspondants, respectivement.

15 Quand les 3-hydroxydibenzothiophènes et 3-hydroxydibenzothiophène-5,5-dioxydes substitués de l'Exemple 11 sont utilisés à la place du 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène dans l'exemple ci-dessus, on obtient les acides 3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxyliques et 5,5-dioxydes d'acides 3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxyliques substitués correspondants, respectivement.

Exemple 13

2-(5'-fluoro-2'-nitrophényl)benzoquinone

25 On dissout de la 5-fluoro-2-nitroaniline (10,1 g, 0,065 mole) par chauffage dans un mélange d'acide chlorhydrique concentré (105 cm³) et d'eau (20 cm³). La solution est refroidie à 5°C environ dans un bain de glace et on ajoute lentement une solution glacée de nitrite de sodium (7,5 g, 0,11 mole) dans l'eau (20 cm³),
30 en agitant. La solution résultante est filtrée à travers de la laine de verre et ensuite elle est ajoutée goutte à goutte pendant 30 à 40 minutes à une suspension énergiquement agitée de benzoquinone (8,1 g, 0,075 mole), de bicarbonate de sodium (80 g) et d'eau (80 cm³). Durant le cours de l'addition, on effectue trois
35 petites additions d'hydroquinone. La température initiale de réaction est de 15°C et on la laisse monter durant l'addition à 18-20°C.

Quand l'addition est complète, le mélange réactionnel est refroidi énergiquement et la 2-(5'-fluoro-2'-nitrophényl) benzo-

quinone est recueillie par filtration et lavée à l'eau froide.

Quand on utilise la 5-bromo-2-nitroaniline, la 5-iodo-2-nitroaniline ou la 5-méthoxy-2-nitroaniline à la place de la 5-fluoro-2-nitroaniline dans l'exemple ci-dessus, on obtient la

5 2-(5'-substitué 2'-nitrophényl)benzoquinone correspondante.

Quand on utilise la 4-benzylsulfonyl-2-nitroaniline, la 4-bromo-2-nitroaniline, la 4-éthyl-2-nitroaniline, la 4-fluoro-2-nitroaniline, la 4-méthylthio-2-nitroaniline, la 2,4-dinitroaniline, la 3-nitro-4-biphénylamine, l'alpha, alpha, alpha-trifluoro-

10 2-aniline, la 4-trifluorométhylthio-2-nitroaniline ou l'alpha, alpha, alpha-triphényl-2-nitro-p-toluidine à la place de la 5-fluoro-2-nitroaniline dans l'exemple ci-dessus, on obtient la 2-(4'-substitué 2'-nitrophényl)benzoquinone correspondante.

Quand on utilise la 4,5-dibromo-2-nitroaniline, la 4,5-

15 dichloro-2-nitroaniline, la 4,5-diéthyl-2-nitroaniline ou la 4,5-diméthoxy-2-nitroaniline à la place de la 5-fluoro-2-nitroaniline dans l'exemple ci-dessus, on obtient la 2-(4',5'-disubstitué 2'-nitrophényl)benzoquinone correspondante.

Exemple 14

20 2-(2'-amino-5'-fluorophényl)hydroquinone

On met en suspension de la 2-(5'-fluoro-2'-nitrophényl)benzoquinone (6,2 g, 0,025 mole) dans un mélange d'éthanol (300 cm³) et d'acide chlorhydrique concentré (6 cm³) et on l'hydrogène en présence d'un catalyseur à 10 % de palladium sur charbon (6 g).

25 Le mélange est filtré et le filtrat est évaporé sous vide presque à sec. Le résidu est trituré avec un peu d'eau et est ensuite traité goutte à goutte, tandis qu'on agite, par une solution de bicarbonate de sodium (5 g) dans l'eau (30 cm³) qui contient aussi une petite quantité de bisulfite de sodium. Le

30 mélange résultant est traité par extraction plusieurs fois à l'éther, les extraits étherés combinés sont séchés sur du sulfate de sodium anhydre contenant une petite quantité de bisulfite de sodium, filtrés et évaporés sous vide pour donner la 2-(2'-amino-5'-fluorophényl)hydroquinone. Le produit brut est purifié par

35 recristallisation à partir de chlorobenzène.

Quand les 2-(2'-nitrophényl)benzoquinone substituées de l'Exemple 13 sont utilisées à la place de la 2-(5'-fluoro-2'-nitrophényl)benzoquinone dans l'exemple ci-dessus, on obtient les

2-(2'-aminophényl)hydroquinones substituées correspondantes.

Exemple 15

6-fluoro-3-hydroxycarbazole

Une solution de 2-(2'-amino-5'-fluorophényl)hydroquinone
5 (4,4 g, 0,02 mole) dans l'éthanol (125 cm³) est traitée par une
petite quantité de chlorure ferrique et le mélange est chauffé au
reflux pendant une courte période.

Le mélange est ensuite traité au charbon activé, filtré
et le filtrat est évaporé sous vide pour donner le 6-fluoro-3-
10 hydroxycarbazole. Le produit brut est purifié de manière classique
par recristallisation à partir d'acide acétique aqueux.

Quand les 2-(5'-substitué 2'-aminophényl)hydroquinones
de l'Exemple 14 sont utilisées à la place de la 2-(2'-amino-5'-
fluorophényl)hydroquinone dans l'exemple ci-dessus, on obtient les
15 6-substitués 3-hydroxycarbazoles correspondants.

Quand on utilise les 2-(4'-substitué 2'-aminophényl)
hydroquinones de l'Exemple 14 à la place de la 2-(2'-amino-5'-fluoro-
phényl)hydroquinone dans l'exemple ci-dessus, on obtient les
3-hydroxycarbazoles substitués en 7 correspondants.

20 Quand on utilise les 2-(4',5'-disubstitué 2'-amino-
phényl)hydroquinones de l'Exemple 14 à la place de la 2-(2'-amino-
5'-fluorophényl)hydroquinone dans l'exemple ci-dessus, on obtient
les 3-hydroxycarbazoles disubstitués en 6,7 correspondants.

Exemple 16

25 7-éthyl-3-hydroxycarbazole

On met en suspension de la 2-(4'-éthyl-2'-nitrophényl)
benzoquinone (10,3 g, 0,04 mole) dans de l'éthanol (350 cm³) et
on l'hydrogène en présence de catalyseur nickel de Raney.

Le mélange est filtré et le filtrat est évaporé sous
30 vide pour donner le 7-éthyl-3-hydroxycarbazole. Le produit est
purifié par recristallisation à partir d'acide acétique aqueux.

Quand on utilise les 2-(4'-substitué, 5'-substitué,
4',5'-disubstitué 2'-nitrophényl)benzoquinone de l'Exemple 13 à
la place de la 2-(4'-éthyl-2'-nitrophényl)benzoquinone dans l'exem-
35 ple ci-dessus, on obtient les 3-hydroxycarbazoles substitués en
7, substitués en 6 et disubstitués en 6,7, respectivement.

Quand les 2-(2'-nitrophényl)benzoquinones substitués de
l'Exemple 13 sont traitées dans le méthanol aqueux pendant 2 à

3 heures par l'anhydride sulfureux, on obtient les 2-(2'-nitro-phényl)hydroquinones substituées correspondantes.

Quand on utilise ces dernières à la place de la 2-(4'-éthyl-2'-nitrophényl)benzoquinone dans l'exemple ci-dessus, on obtient les 3-hydroxycarbazoles substitués correspondants.

Exemple 17

Acide 6-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique

Le 6-fluoro-3-hydroxycarbazole est carbonaté selon le mode opératoire de l'Exemple 4 ; on obtient l'acide 6-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique.

Quand on utilise les 6-amino-, 6-chloro-, 6-méthyl-, 6-nitro- ou l'un quelconque des 3-hydroxycarbazoles substitués en 6 des Exemples 15 et 16 à la place du 6-fluoro-3-hydroxycarbazole dans l'exemple ci-dessus, on obtient l'acide 3-hydroxycarbazole-2-carboxylique substitué en 6 correspondant.

Quand on utilise les 7-chloro-, 7-méthoxy-, 7-méthyl- ou l'un quelconque des 3-hydroxycarbazoles substitués en 7 des Exemples 15 et 16 à la place du 6-fluoro-3-hydroxycarbazole dans l'exemple ci-dessus, on obtient l'acide 3-hydroxycarbazole-2-carboxylique substitué en 7 correspondant.

Quand on utilise les 3-hydroxycarbazoles disubstitués en 6,7 des Exemples 15 et 16 à la place du 6-fluoro-3-hydroxycarbazole dans l'exemple ci-dessus, on obtient les acides 3-hydroxycarbazole-2-carboxyliques disubstitués en 6,7 correspondants.

Exemple 18

7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylate de méthyle

A un mélange d'acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique (0,015 mole) et de méthanol absolu (6,1 cm³, 0,15 mole), on ajoute lentement, en agitant, 0,6 cm³ d'acide sulfurique concentré. Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures. Le méthanol en excès est éliminé par évaporation sous vide et on traite le résidu par agitation avec 25 cm³ d'eau glacée. Le 7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylate de méthyle est recueilli par filtration, lavé soigneusement à l'eau froide et séché. Il est purifié par recristallisation à partir d'alcool aqueux.

Quand on utilise l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol, l'isobutanol ou l'alcool benzylique à la place du

méthanol dans le mode opératoire décrit ci-dessus, on obtient l'ester correspondant.

Quand on utilise les acides o-hydroxydibenzofuran-, o-hydroxydibenzothiophène- et o-hydroxycarbazole-carboxyliques de la présente invention à la place de l'acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique, on obtient les esters correspondants.

Exemple 19

7-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxamide

Un mélange d'acide 7-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique (0,003 mole), de benzène anhydre (30 cm³) et de chlorure de thionyle (0,0033 mole) est chauffé au reflux pendant 1 heure 1/2 et est ensuite ajouté progressivement à une solution glacée et énergiquement agitée d'hydroxyde d'ammonium (75 cm³). On laisse réchauffer le mélange à la température ambiante, le benzène est éliminé sous un courant d'azote et le 7-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxamide précipité est recueilli et séché.

Quand on utilise une solution aqueuse de méthyl-, diméthyl-, éthyl- ou diéthylamine, pipéridine, morpholine ou pyrrolidine à la place de l'ammoniaque dans la réaction ci-dessus, on obtient l'amide substitué correspondant.

Quand on utilise les acides o-hydroxydibenzofuran-, o-hydroxybenzothiophène- et o-hydroxycarbazole-carboxyliques de la présente invention à la place de l'acide 7-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique, on obtient les amides correspondants.

Exemple 20

Acide 7-fluoro-2-méthoxydibenzothiophène-3-carboxylique

Du 7-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylate de méthyle (0,010 mole), du sodium (230 mg, 0,010 atome-gramme) dans du méthanol anhydre (10 cm³) et de l'iodure de méthyle (1,6 g, 0,011 mole) sont chauffés ensemble au reflux pendant plusieurs heures. Le méthanol est éliminé par évaporation sous vide et le résidu est traité par 25 cm³ d'eau. On alcalinise le mélange à l'aide d'hydroxyde de sodium pour assurer la dissolution de la matière de départ inaltérée et ensuite on le traite par extraction par deux portions de 25 cm³ d'éther. Les extraits étherés combinés sont séchés sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporés sous vide pour donner le 7-fluoro-2-méthoxydibenzothiophène-3-carboxylate de méthyle.

L'ester est hydrolysé par chauffage au reflux avec de l'hydroxyde de potassium (0,7 g, 0,0125 mole) dans de l'alcool (12,5 cm³). La solution est évaporée à sec sous vide et le résidu est repris dans 25 cm³ d'eau. La solution aqueuse est filtrée et le filtrat est acidifié à l'acide chlorhydrique. L'acide 7-fluoro-2-méthoxydibenzothiophène-3-carboxylique est recueilli par filtration et recristallisé à partir d'alcool.

Quand on utilise l'iodure d'éthyle, l'iodure de propyle, l'iodure de butyle, l'iodure de t-butyle, le bromure de vinyle ou le chlorure de benzyle à la place de l'iodure de méthyle dans le mode opératoire décrit ci-dessus, on prépare le dérivé alcoxy correspondant.

Quand on utilise les esters d'acides o-hydroxydibenzofuran-, o-hydroxydibenzothiophène- et o-hydroxycarbazole-carboxyliques de la présente invention à la place du 7-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylate de méthyle, on obtient les dérivés alcoxy correspondants.

Exemple 21

Acide 6-fluoro-3-acétoxycarbazole-2-carboxylique

A un mélange d'acide 6-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique (0,008 mole) dans la pyridine anhydre (3 cm³), on ajoute de l'anhydride acétique (5,6 cm³) et le mélange résultant est chauffé au bain-marie bouillant pendant 1,5 heure. Le mélange est maintenu à l'abri de l'humidité pendant ce temps. Après refroidissement, le mélange est ajouté à une portion agitée de 100 cm³ d'eau, le système aqueux est traité par extraction à l'éther, les couches étherées sont lavées à l'acide chlorhydrique 1N et à l'eau et ensuite séchées sur du sulfate de magnésium anhydre. La concentration de la solution étherée filtrée donne l'acide 6-fluoro-3-acétoxycarbazole-2-carboxylique.

Quand on utilise l'anhydride propionique, l'anhydride butyrique, l'anhydride isobutyrique, l'anhydride valérique, l'anhydride benzoïque ou l'anhydride phénylacétique à la place de l'anhydride acétique dans le mode opératoire décrit ci-dessus, on obtient le dérivé acyloxy correspondant.

Quand on utilise les acides o-hydroxydibenzofuran-, o-hydroxydibenzothiophène- et o-hydroxycarbazole-carboxyliques de la présente invention à la place de l'acide 6-fluoro-3-hydroxy-

carbazole-2-carboxylique, on obtient les dérivés acyloxy correspondants.

Exemple 22

7-fluoro-2-hydroxycarbazole-3-carboxylate de sodium

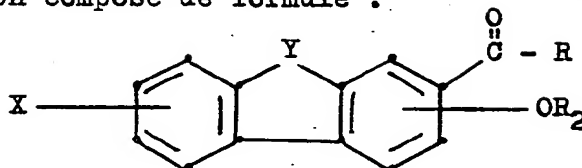
- 5 A une solution d'hydroxyde de sodium (0,001 mole) dans l'eau (15 cm³), on ajoute une solution d'acide 7-fluoro-2-hydroxycarbazole-3-carboxylique (0,01 mole) dans l'éthanol, le mélange est agité et chauffé doucement pendant deux heures et les solvants sont éliminés sous vide sur un évaporateur rotatif pour donner
- 10 le 7-fluoro-2-hydroxycarbazole-3-carboxylate de sodium.

Quand on utilise l'hydroxyde de potassium à la place de l'hydroxyde de sodium dans l'exemple ci-dessus, on obtient le sel de potassium correspondant.

- Quand on utilise les autres acides o-hydroxydibenzofuran-,
- 15 o-hydroxydibenzothiophène et o-hydroxycarbazole-carboxyliques de la présente invention à la place de l'acide 7-fluoro-2-hydroxycarbazole-3-carboxylique, on obtient les sels correspondants.

REVENDICATIONS

1 - Un composé de formule :

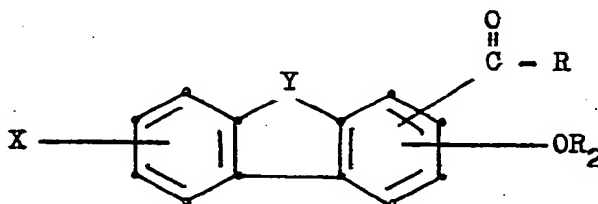


dans laquelle :

- X est de l'hydrogène, un groupe alcoyle, hydroxy, alcoxy, acyloxy, un halogène, ou un groupe halogénoalcoyle, nitro, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, mercapto, alcoylmercapto, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, sulfonamido, sulfinylamido, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, hydroxyalcoyle, alcoxyalcoyle, mercaptoalcoyle, cyano, carboxy, carboalcoxy, carbamyle, aryle, aralcoyle, aryloxy, aralcoxy ou acyle;
- Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle, amino ou alcoylamino ;
- R est un groupe hydroxy, amino, alcoxy inférieur, (alcoyl inférieur)amino, di(alcoyl inférieur)aminoalcoxy inférieur, hydroxyalcoxy inférieur, polyhydroxyalcoxy inférieur, (alcoxy inférieur)alcoxy inférieur, arylalcoxy inférieur, phénoxy, phénoxy substitué, carboxy, carboalcoxy inférieur, (alcanoyl inférieur)aminoalcoxy inférieur, hydrazino, morpholino ou hydroxy-(alcoyl inférieur)amino; et
- R₂ est de l'hydrogène ou un groupe acyle inférieur, alcoyle inférieur ou (alcoxy inférieur)carbonyle ;
- avec la condition que le groupe OR₂ se trouve toujours en

position ortho par rapport au groupe $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix} - \text{R}$.

2 - Un composé de formule :

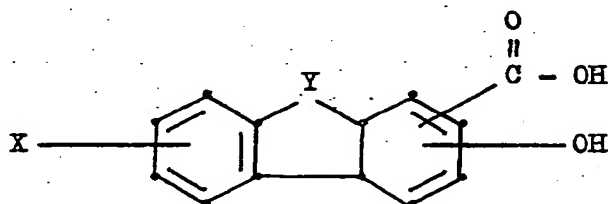


dans laquelle X est un halogène ou un groupe alcoxy inférieur, halogénoalcoyle inférieur ou di(alcoyl inférieur)amino, Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle, amino ou alcoylamino,

R est un groupe hydroxy ou amino et R_2 est de l'hydrogène ou un groupe acyle inférieur; avec la condition que le groupe OR_2 se

trouve toujours en position ortho par rapport au groupe $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C} - \text{R}$.

- 5 3 - L'acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique.
- 4 - L'acide 7-chloro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylique.
- 5 - L'acide 8-fluoro-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique.
- 10 6 - L'acide 6-fluoro-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique.
- 7 - L'acide 7-méthoxy-3-hydroxydibenzofuran-2-carboxylique.
- 8 - L'acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique.
- 15 9 - L'acide 7-diméthylamino-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique.
- 10 - L'acide 7-trifluorométhyl-3-hydroxycarbazole-2-carboxylique.
- 20 11 - L'acide 8-fluoro-2-hydroxydibenzothiophène-3-carboxylique.
- 12 - L'acide 8-fluoro-2-hydroxydibenzofuran-3-carboxylique.
- 13 - Le 5,5-dioxyde de l'acide 7-fluoro-3-hydroxydibenzothiophène-2-carboxylique.
- 25 14 - Un procédé pour la préparation de composés de formule :



- dans laquelle X est de l'hydrogène, un groupe alcoyle, hydroxy, alcoxy, acyloxy, un halogène ou un groupe halogénoalcoyle, nitro,
- 30 amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, mercapto, alcoyl-mercapto, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, sulfonamido, sulfinyl-amido, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, hydroxyalcoyle,

alcoxyalcoyle, mercaptoalcoyle, alcoylmercaptoalcoyle, cyano, carboxy, carboalcoxy, carbamyle, aryle, aralcoyle, aryloxy, aralcoxy ou acyle; et

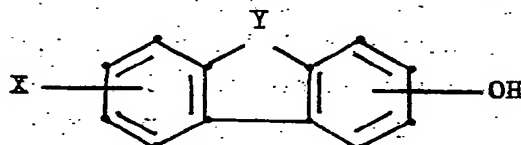
Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle, amino ou
5 alcoylamino;

avec la condition que le groupe OH_2 se trouve toujours en position

ortho par rapport au groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{OH} \end{array}$,

caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :

10

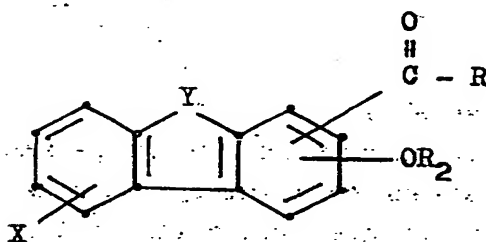


dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus, avec de l'anhydride carbonique à des températures et pressions élevées.

15 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la réaction est conduite en présence d'un carbonate de métal alcalin.

16 - Un procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la réaction est conduite à une température de 50 à 300°C.

20 17 - A titre de médicament nouveau, convenant au traitement de l'inflammation, à raison de 1 mg à 100 mg par kg de poids du corps et par jour, un composé de formule :



dans laquelle :

25 X est de l'hydrogène, un groupe alcoyle, hydroxy, alcoxy, acyloxy, un halogène ou un groupe halogénoalcoyle, nitro, amino, alcoyl-amino, dialcoylamino, acylamino, mercapto, alcoylmercapto, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, sulfonamido, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, hydroxyalcoyle, alcoxyalcoyle, mercaptoalcoyle, alcoylmercaptoalcoyle, cyano, carboxy, carboalcoxy,

carbamyle, aryle, aralcoyle, aryloxy, aralcoxy ou acyle ;

Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle, amino ou alcoylamino ;

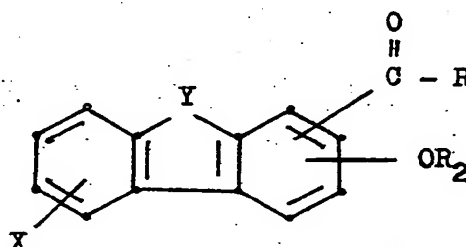
R est un groupe hydroxy, amino, alcoxy inférieur, (alcoyl inférieur)amino, di(alcoyl inférieur)amino, di(alcoyl inférieur)-amino(alcoyl inférieur)amino, di(alcoyl inférieur)amino-alcoxy inférieur, hydroxyalcoxy inférieur, polyhydroxyalcoxy inférieur, (alcoxy inférieur)alcoxy inférieur, arylalcoxy inférieur, phénoxy, phénoxy substitué, carboxy, carboalcoxy inférieur, (alcanoyl inférieur)aminoalcoxy inférieur, hydrazino, morpholino ou hydroxy(alcoyl inférieur)amino; et

R₂ est de l'hydrogène ou un groupe acyle inférieur, alcoyle inférieur ou (alcoxy inférieur)carbonyle ;

avec la condition que le groupe OR₂ se trouve toujours en position

ortho par rapport au groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{R} \end{array}$.

18 - A titre de médicament nouveau, convenant au traitement de l'inflammation, à raison de 1 mg à 100 mg par kg de poids du corps et par jour, un composé de formule :



20 dans laquelle :

X est un halogène ou un groupe alcoxy inférieur, halogénoalcoyle inférieur ou di(alcoyl inférieur)amino ;

Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle, amino ou alcoylamino ;

25 R est un groupe hydroxy ou amino et

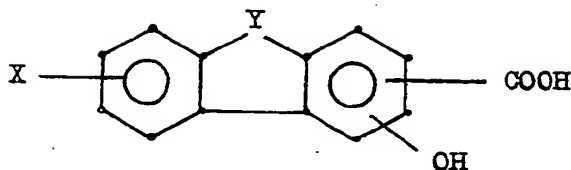
R₂ est de l'hydrogène ou un groupe acyle inférieur ;

avec la condition que le groupe OR₂ se trouve toujours en position

ortho par rapport au groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \text{R} \end{array}$.

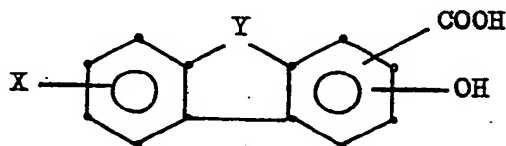
30

19 - Un composé de formule :

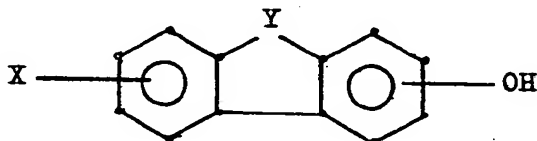


dans laquelle X est un halogène et Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle ou amino; avec la condition que le groupe hydroxy se trouve toujours en position ortho par rapport au groupe carboxy.

- 5 20 - Un procédé pour la préparation de composés de formule :



- dans laquelle X est un halogène et Y est un groupe oxy, sulfo, sulfinyle, sulfonyle ou amino; avec la condition que le groupe hydroxy se trouve toujours en position ortho par rapport au
10 groupe carboxy, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :



avec de l'anhydride carbonique à des températures et pressions élevées.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.